

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 09-241250

(43)Date of publication of application : 16.09.1997

(51)Int.Cl.

C07D307/79

(21)Application number : 09-060138

(71)Applicant : BAYER AG

(22)Date of filing : 28.02.1997

(72)Inventor : MUELLER NIKOLAUS

STEFFAN GUIDO DIPL CHEM DR

(30)Priority

Priority number : 96 19608408

Priority date : 05.03.1996

Priority country : DE

96 19614090

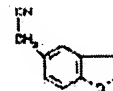
09.04.1996

DE

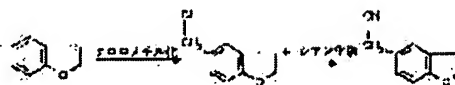
(54) (2,3-DIHYDRO-5-BENZOFURANYL)ACETONITRILE

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a new (2,3-dihydro-5-benzofuranyl)acetonitrile which is useful in production of an intermediate for a variety of pharmaceutically active substances by chloromethylation of a specific benzofuran.



SOLUTION: The objective compound is prepared, as shown in formula II, by chloromethylating (A) 2,3-dihydro-5-benzofuran and allowing the resultant product, (B) 2,3-dihydro-5 chloromethyl benzofuran, to react with (C) a cyanide. The chloromethylation is preferably carried out by using a chloromethyl alkyl ether such as  $\alpha$ ,  $\alpha'$ -dichlorodimethyl ether and a Lewis acid or an organic or inorganic protonic acid as a condensing agent at -10-15°C, further an alkali or alkaline earth metal cyanide is used as the above cyanide and the reaction is carried out at 0-200°C.



II

LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 25.12.2003

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

\* NOTICES \*

JPO and NCIPi are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. \*\*\*\* shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

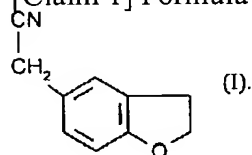
---

CLAIMS

---

[Claim(s)]

[Claim 1] Formula (I): [Formula 1]



- acetonitrile come out of and expressed (2, 3-dihydro-5-benzofuranyl).

[Claim 2] How to be the manufacture approach of a (2 and 3-dihydro-5-benzofuranyl)-acetonitrile, and include obtaining a (2 and 3-dihydro-5-benzofuranyl)-acetonitrile by making 2, 2 which 3-dihydrobenzofuran is chloromethylated and is produced as the result, and 3-dihydro-5-chloro methyl-benzofuran react with a cyanide.

---

[Translation done.]

## \* NOTICES \*

JPO and NCIPi are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. \*\*\*\* shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

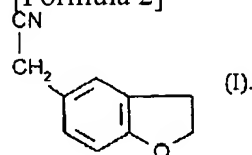
## DETAILED DESCRIPTION

## [Detailed Description of the Invention]

[0001] This invention relates to using in order to manufacture - acetonitrile which is a new compound (2, 3-dihydro-5-benzofuranyl), the manufacture approach of that, and - acetic acid which is an important intermediate product in manufacture of various pharmaceutical-sciences active substances about this (2, 3-dihydro-5-benzofuranyl).

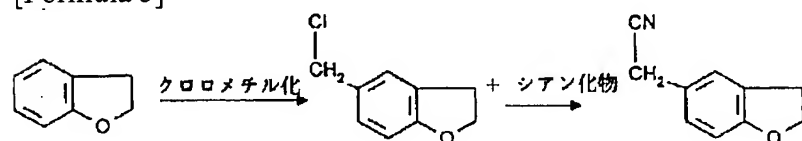
[0002] Formula (I) : [0003]

[Formula 2]



[0004] It came out and - acetonitrile which is the new compound expressed (2, 3-dihydro-5-benzofuranyl) was found out. Moreover, it includes obtaining a (2 and 3-dihydro-5-benzofuranyl)-acetonitrile by making the 2 and 3-dihydro-5-chloro methyl-benzofuran which the manufacture approach of a (2 and 3-dihydro-5-benzofuranyl)-acetonitrile is also found out, and this approach chloromethylates 2 and 3-dihydrobenzofuran, and is produced as that result react with a cyanide. : which illustrates the approach of following this invention, by the following reaction formula [0005]

[Formula 3]



[0006] 2 and 3-dihydro-benzofuran -- for example, phenoxyethanol -- cyclization -- available (for example, J.Am.Chem.Soc.41,665 (1919) reference) by making dehydration received etc.

[0007] He understands "chloromethylation" noting that it means introducing two Cl-CH into a substrate. When the easiest, a substrate is made to react [ \*\*\*\*\* ] with formaldehyde and a hydrogen chloride simultaneously under existence of a condensing agent. This formaldehyde is usable as a water solution. Moreover, it is also possible to use the formaldehyde derivative which emits formaldehyde under a reaction condition, for example, a formaldehyde condensation product, (for example, 1, 3, a 5-trioxane = paraformaldehyde), and the acetals (for example, dimethyl formal, diethyl formal, 1, and 3-dioxane and 1, 3-dioxolane) of formaldehyde. Using the chloro methyl alkyl ether expressed with special chloromethylation agent, for example, alpha, and alpha'-dichloro wood ether or formula Cl-CH2-O-R [the inside of a formula and R are for example, C1-C10-alkyls] again can also carry out this reaction. Although it may be necessary to add a hydrogen chloride when using such a special chloromethylation agent, the condensing agent should be used also in this case.

[0008] The examples of a suitable condensing agent are Lewis acid, organic and inorganic proton acid,

for example, a zinc chloride, ferric chloride, an aluminum chloride, a tin tetrachloride, a sulfuric acid, phosphoric acid, an acetic acid, etc.

[0009] The approach of following this invention can be enforced using a condensing agent (2, the formaldehyde derivative which produces one to ten-mol formaldehyde, or the formaldehyde of this amount on the basis of one mol of 3-dihydrobenzofurans, an one to ten-mol hydrogen chloride (as the shape for example, of a gas, or a water solution), and 0.02 to one mol).

[0010] When carrying out this reaction using a special chloromethylation agent (see the top), these are usable per one mol of 2 and 3-dihydrobenzofurans (for example, the amount of one to ten mols), and do not need to add a hydrogen chloride in this case.

[0011] Although this chloromethylation can use 2 and 3-dihydrobenzofuran with an excessive amount. and can be carried out with a non-solvent, it is also possible to use the mixture of an inactive solvent, for example, water, alcohols, aromatic hydrocarbon, or the above-mentioned solvent etc.

[0012] The range of +150 degrees C of 100 degrees C of reaction temperature may be 10 to 50 degrees C especially suitably in 0 suitably from -10, corresponding to the chloromethylation agent and condensing agent to be used.

[0013] The 2 and 3-dihydro-5-chloro methyl-benzofuran which is a chloromethylation product performs the usual art, for example, an extract, makes the extractant distill, and is available with a high grade gestalt by distilling a product etc. When making it react with a cyanide after that, generally, 2 of the solvent and/or an excessive amount and 3-dihydrobenzofuran are made to distill, and it is completely enough to make the rough product produced as the result react with a cyanide.

[0014] The examples of a suitable cyanide are the cyanide of the first of the cyanide of alkali metal and alkaline earth metal, and a periodic table of the elements, and the second subgroup metal, cyanidation ammonium, and phosphonium. The cyanide of sodium, a potassium, zinc, copper (I), and silver is suitable, and especially the cyanide of sodium and a potassium is suitable.

[0015] This cyanide is usable in the amount which is equivalent to 1 to 5Eq cyanide ion on the basis of one mol of 2 and 3-dihydro-5-chloro methyl-benzofurans. This amount is 1 to 1.5Eq suitably.

[0016] The reaction with this cyanide can use 2 and 3-dihydro-5-chloro methyl-benzofuran with an excessive amount, and can be carried out with a non-solvent. However, it is suitable to use an inactive solvent for arbitration, mixing with water to it. The examples of a suitable inactive organic solvent are tetramethylen sulfones, sulfur content solvents, for example, dimethylsulfoxide, such as ketones [, such as alcohols, for example, a methanol, ethanol, propanol, and butanols ], for example, acetone, and butane-2-ON, methyl isobutyl ketone, and a cyclohexanone, and, etc.

[0017] Addition of the iodide of a metaleed iodide especially sodium, or a potassium may accelerate a reaction rate considerably. For example, a monovalence iodide can be added in the amount of 0.001 to 0.1 mols on the basis of 1Eq of cyanides.

[0018] The range of the temperature at the time of making it react with this cyanide may be 0 to 200 degrees C. this temperature -- suitable -- the range of 20 to 150 degrees C -- it is especially made suitably the range of 40 to 100 degrees C. When to process at temperature higher than the boiling point which one of the solvent of that to be used shows especially is desired, this reaction can be carried out within the autoclave under application of pressure to arbitration.

[0019] A reaction with this cyanide is carried out in as anhydrous a medium as advantageous possible.

[0020] The reaction mixture obtained after making it react with this cyanide can separate the chloride which has precipitated first, can wash it with a solvent (solvent which also uses a reaction suitably), can mix that filtrate, can remove that solvent, and can process it by making fractional distillation received in the residue produced as that result etc. Thereby, generally a (2 and 3-dihydro-5-benzofuranyl)-acetonitrile is obtained with 60% or more of yield (they are criteria about 2 and 3-dihydrobenzofuran).

[0021] It can be made to change to the acid which corresponds a (2 and 3-dihydro-5-benzofuranyl)-acetonitrile, i.e., (2, 3-dihydro-5-benzofuranyl), - acetic acid, using the well-known nitril saponification approach intrinsically. This saponification can be carried out by using suitably the matter which gives acidity or an alkaline reaction at an elevated temperature, and when the easiest, it can be carried out by making it flow back together with a sodium-hydroxide water solution. A saponification will be

completed if ammonia or ammonium ion stops arising more than it. After diluting the saponification mixture with water, isolation of a (2 and 3-dihydro-5-benzofuranyl)-acetic acid can be performed by adding an acid, for example, a mineral acid, by filtering - (2, 3-dihydro-5-benzofuranyl) acetic acid which has deposited next.

[0022] Thus, (2, 3-dihydro-5-benzofuranyl) generally - acetic acid can be obtained with 85% or more of yield (they are criteria about this nitril).

[0023] (2 and 3-dihydro-5-benzofuranyl)-acetic acids are the important intermediate field for manufacturing the drugs which work as inflammation depressant (J. Med.Chem.29 and 2326 -2329 (1986) reference), analgesic and an antipyretic (refer to the European Patent application disclosure 132 No. 130), an antimuscarinic drug (antimuscarinergic agents) (refer to the European Patent application disclosure 388 No. 054), and an antibacterial drug (refer to United States patent 4 138th sNo. 971). The root which manufactures - (2, 3-dihydro-5-benzofuranyl) acetic acid via - acetonitrile which is the new compound described here (2, 3-dihydro-5-benzofuranyl) is clearly the shortest for manufacturing a (2 and 3-dihydro-5-benzofuranyl)-acetic acid, and equivalent to the most efficient root.

[0024] The well-known (2, 3-dihydro-5-benzofuranyl) - acetic-acid manufacture approach is the multistage story approach (refer to United States patent 4 138th sNo. 971), and is only yield which is not satisfied though the product of/or a request is obtained. Thus, the whole yield obtained by the root (ketone + ammonium polysulfide -> acid amide -> acid) which went via the Willgerodt reaction is less than 40%, and this root advances via the sulfur compound to which an intense odor is released (J. refer to Med.Chem.29, and 2326 -2329 (1986) and the European Patent application disclosure 132 No. 130).

[0025]

[Example]

120.2g 2 and 3-dihydrobenzofuran was dissolved in the benzene of example 1500mL, and it cooled at 0 degree C. Hydrogen chloride gas was saturated in the above-mentioned solution using external intercooling. Next, 40g of paraformaldehydes was introduced in the format which can hold internal temperature at 25 degrees C or less, agitating violently. Installation of hydrogen chloride gas was continued to it and coincidence. When addition of a paraformaldehyde was completed, after continuing installation of hydrogen chloride gas at 10 degrees C for 1 hour, this mixture was agitated at the room temperature for further 1 hour. Next, separation clearance of the produced sediment is carried out by the decantation, and benzene was made to distill after a sodium-hydrogencarbonate solid-state neutralized the benzene solution.

[0026] After dissolving the residue in the desiccation acetone of 500mL(s), 74g and 5g of sodium iodides were added for the desiccation sodium cyanide. Agitating the mixture eliminating moisture, it was made to flow back for 16 hours, it cooled, and after it carried out the sodium chloride which has deposited the \*\* exception and the acetone of 250mL washed, the filtrate was mixed and the solvent was removed. The residue was processed by vacuum fractional distillation. The boiling point analyzed by collecting the fractions of 145 to 152 degree C by 1.3mb. Thus, (2, 3-dihydro-5-benzofuranyl) 101g (97.5%) of - acetonitriles is obtained, and this is equivalent to yield being 61.9% of a theoretical value.

[0027] <sup>1</sup>H NMR spectrum: 3.2 ppm (t, 2H); 3.65 ppm (s, 2H); 4.6 ppm (2H); 6.75 ppm (d, 1H); 7.0 ppm (2d, 1H) and 7.1 ppm (broad s, 1H).

[0028] - (2, 3-dihydro-5-benzofuranyl) acetonitrile 95.6g and 192g of 25% of the weight of sodium-hydroxide solutions obtained according to example 2 example 1 were made to flow back for 3 hours. The mixture which was two phase at first became homogeneity about 2 hours after. When generating of ammonia is completed, after cooling the mixture and diluting with the water of 300mL(s) (about 3 hours after), the produced carboxylic acid was deposited with the 61.5g sulfuric acid (96 % of the weight). It cools, filters and washes, and after making it dry (it is 3 times with the water of 100mL), 101g of - (2, 3-dihydro-5-benzofuranyl) acetic acids fused at 96 to 98 degree C is obtained in 98.5% of purity, and this is equivalent to yield being 93% of a theoretical value.

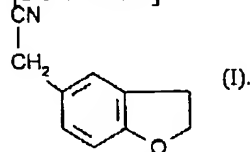
[0029] <sup>1</sup>H [ thus, ] of the following [ acetic acid / which was prepared / - (2, 3-dihydro-5-benzofuranyl) ] : which showed the NMR spectrum -- 3.1 ppm (t, 2H); 3.6 ppm (s, 2H); 4.5 ppm (t, 2H); 6.7 ppm (d, 1H); 7.0 ppm (d, 1H); 7.1 ppm (s, 1H).

[0030] This ingredient is the European Patent application disclosure 132nd. It checked that it was the same as - (2, 3-dihydro-5-benzofuranyl) acetic acid obtained according to No. 130 (see the manufacture 11-13 of this application Now Showing).

[0031] The description and mode of this invention are as follows.

[0032] 1. Formula (I) : [0033]

[Formula 4]



[0034] - acetonitrile come out of and expressed (2, 3-dihydro-5-benzofuranyl).

[0035] 2. How to be manufacture approach of 2 and 3-dihydro-5-benzofuranyl-acetonitrile, and include obtaining (2 and 3-dihydro-5-benzofuranyl)-acetonitrile by making 2, 2 which 3-dihydro-benzofuran is chloromethylated and is produced as the result, and 3-dihydro-5-chloro methyl-benzofuran react with cyanide.

[0036] 3. Method given in the 2nd term of carrying out this chloromethylation using formaldehyde derivative, hydrogen chloride, and condensing agent which emit formaldehyde under formaldehyde or reaction condition.

[0037] 4. Method given in the 2nd term of carrying out this chloromethylation using chloro methyl alkyl ether expressed with alpha and alpha'-dichloro wood ether or formula Cl-CH<sub>2</sub>-O-R [inside of formula, and R=C1-C10-alkyl].

[0038] 5. Approach given in the 2nd term using Lewis acid, organic, or inorganic proton acid as condensing agent.

[0039] 6. Approach given in the 2nd term using formaldehyde derivative, one to ten mols hydrogen chloride, and 0.02 to one-mol condensing agent which produce ten-mol formaldehyde or formaldehyde of this amount from per [ 1 ] one mol of 2 and 3-dihydro-benzofurans.

[0040] 7. Method given in the 2nd term of carrying out this chloromethylation in -10 to +150 degrees C.

[0041] 8. Approach given in the 2nd term cyanide to be used is cyanide of the first of cyanide of alkali metal or alkaline earth metal, and periodic table of the elements, or second subgroup metal, cyanidation ammonium, or phosphonium.

[0042] 9. Approach given in the 2nd term which adds metaled iodide for reaction together with this cyanide.

[0043] 10. The method given in the 2nd term of carrying out a reaction with this cyanide at 0 to 200 degrees C.

[0044] 11. The activity of the (2 and 3-dihydro-5-benzofuranyl)-acetonitrile for manufacturing a 2 and 3-dihydro-5-benzofuranyl-acetic acid by saponification.

---

[Translation done.]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-241250

(43) 公開日 平成9年(1997)9月16日

(51) Int.Cl.<sup>6</sup>  
C 0 7 D 307/79

識別記号 庁内整理番号

F I  
C 0 7 D 307/79

技術表示箇所

審査請求 未請求 請求項の数2 F D (全 5 頁)

(21) 出願番号 特願平9-60138

(22) 出願日 平成9年(1997)2月28日

(31) 優先権主張番号 1 9 6 0 8 4 0 8 . 3

(32) 優先日 1996年3月5日

(33) 優先権主張国 ドイツ (D E)

(31) 優先権主張番号 1 9 6 1 4 0 9 0 . 0

(32) 優先日 1996年4月9日

(33) 優先権主張国 ドイツ (D E)

(71) 出願人 390023607

バイエル・アクチエンゲゼルシャフト  
BAYER AKTIENGESELLS  
CHAFT

ドイツ連邦共和国デー51368 レーフエル  
クーゼン (番地なし)

(72) 発明者 ニコラウス・ミュラー

ドイツ40789モンハイム・ロドルンシュ  
トラーク52

(72) 発明者 グイド・シュテファン

ドイツ51519オーデンタール・イムヘルツ  
オゲンフェルト52

(74) 代理人 弁理士 小田島 平吉

(54) 【発明の名称】 (2, 3-ジヒドロ-5-ベンゾフラニル) -アセトニトリル

(57) 【要約】

【課題】 (2, 3-ジヒドロ-5-ベンゾフラニル)  
-アセトニトリル。

【解決手段】 2, 3-ジヒドロベンゾフランをクロ  
ロメチル化しそしてその結果として生じる2, 3-ジヒ  
ドロ-5-クロロメチル-ベンゾフランをシアン化物と  
反応させることにより、新規化合物である (2, 3-ジ  
ヒドロ-5-ベンゾフラニル) -アセトニトリルを調製  
する。 (2, 3-ジヒドロ-5-ベンゾフラニル) -ア  
セトニトリルに鹼化を受けさせることで、これを、種々  
の薬学活性物質の製造で重要な中間体である (2, 3-  
ジヒドロ-5-ベンゾフラニル) -酢酸に変化させるこ  
とができる。この中間体は入手可能であるとしても、今  
までは骨の折れる手順でのみ得られておりかつ低収率で  
あった。

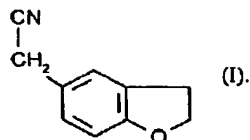


(2)

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式(I)：

【化1】



で表される(2, 3-ジヒドロ-5-ベンゾフラン) -アセトニトリル。

【請求項2】 (2, 3-ジヒドロ-5-ベンゾフラン) -アセトニトリルの製造方法であって、2, 3-ジヒドロベンゾフランをクロロメチル化しそしてその結果として生じる2, 3-ジヒドロ-5-クロロメチル-ベンゾフランをシアン化物と反応させることで(2, 3-ジヒドロ-5-ベンゾフラン) -アセトニトリルを得ることを含む方法。

【発明の詳細な説明】

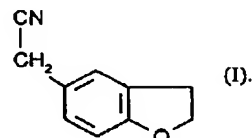
【0001】本発明は、新規な化合物である(2, 3-ジヒドロ-5-ベンゾフラン) -アセトニトリル、その製造方法、およびこれを種々の薬学活性物質の製造で重要な中間体である(2, 3-ジヒドロ-5-ベンゾ \*

\*フラニル) -酢酸を製造する目的で用いることに関する。

【0002】式(I)：

【0003】

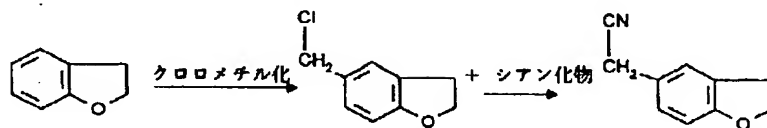
【化2】



【0004】で表される新規な化合物である(2, 3-ジヒドロ-5-ベンゾフラン) -アセトニトリルを見出した。また、(2, 3-ジヒドロ-5-ベンゾフラン) -アセトニトリルの製造方法も見出し、この方法は、2, 3-ジヒドロベンゾフランをクロロメチル化しそしてその結果として生じる2, 3-ジヒドロ-5-クロロメチル-ベンゾフランをシアン化物と反応させることで(2, 3-ジヒドロ-5-ベンゾフラン) -アセトニトリルを得ることを含む。本発明に従う方法を下記の反応式で例示する：

【0005】

【化3】



【0006】2, 3-ジヒドロ-ベンゾフランは、例えばフェノキシエタノールに環化脱水を受けさせることなどで入手可能である(例えばJ. Am. Chem. Soc. 41, 665 (1919) 参照)。

【0007】基質にC1-CH2基を導入することを意味するとして「クロロメチル化」を理解する。最も簡単な場合として、基質を縮合剤の存在下で同時にホルムアルデヒドおよび塩化水素と反応させる。このホルムアルデヒドは、例えば水溶液として使用可能である。また、反応条件下でホルムアルデヒドを放出するホルムアルデヒド誘導体、例えばホルムアルデヒド縮合生成物(例えば1, 3, 5-トリオキサン=パラホルムアルデヒド)およびホルムアルデヒドのアセタール類(例えばジメチルホルマール、ジエチルホルマール、1, 3-ジオキサンおよび1, 3-ジオキソラン)などを用いることも可能である。この反応は、また、特殊なクロロメチル化剤、例えば $\alpha, \alpha'$ -ジクロロジメチルエーテルまたは式C1-CH2-O-R[式中、Rは例えばC1-C10-アルキルである]で表されるクロロメチルアルキルエーテルなどを用いることでも実施可能である。このような特殊なクロロメチル化剤を用いる場合、塩化水素を添加しなくてもよい可能性があるが、この場合にも縮合剤を使用すべきである。

【0008】適切な縮合剤の例は、ルイス酸および有機および無機プロトン酸、例えば塩化亜鉛、塩化鉄、塩化アルミニウム、四塩化錫、硫酸、燐酸および酢酸などである。

【0009】2, 3-ジヒドロベンゾフラン1モルを基準にして、例えば1から10モルのホルムアルデヒドまたはこの量のホルムアルデヒドを生じるホルムアルデヒド誘導体、1から10モルの塩化水素(例えば気体状または水溶液として)および0.02から1モルの縮合剤を用いて、本発明に従う方法を実施することができる。

【0010】この反応を特殊なクロロメチル化剤(上を参照)を用いて実施する場合、これらは2, 3-ジヒドロベンゾフラン1モル当たり例えば1から10モルの量で使用可能であり、この場合には塩化水素を加える必要はない。

【0011】このクロロメチル化は、例えば2, 3-ジヒドロベンゾフランを過剰量で用いて無溶媒で実施可能であるが、また、不活性な溶媒、例えば水、アルコール類、芳香族炭化水素または上記溶媒の混合物などを用いることも可能である。

【0012】反応温度は、使用するクロロメチル化剤および縮合剤に応じて、例えば-10から+150℃、好適には0から100℃、特に好適には10から50℃の

3

範囲であってもよい。

【0013】クロロメチル化生成物である2, 3-ジヒドロ-5-クロロメチル-ベンゾフランは、通常の処理方法、例えば抽出を行ってその抽出剤を留出させそして生成物を蒸留することなどにより、高純度形態で入手可能である。その後シアン化物と反応させる場合、一般的には、その溶媒および/または過剰量の2, 3-ジヒドロベンゾフランを留出させそしてその結果として生じる粗生成物をシアン化物と反応させることで全く充分である。

【0014】適切なシアン化物の例は、アルカリ金属およびアルカリ土類金属のシアン化物、元素周期律表の第一および第二亜族金属のシアン化物、およびシアン化アンモニウムおよびホスホニウムである。ナトリウム、カリウム、亜鉛、銅(I)および銀のシアン化物が好適であり、ナトリウムおよびカリウムのシアン化物が特に好適である。

【0015】このシアン化物は、例えば、2, 3-ジヒドロ-5-クロロメチル-ベンゾフラン1モルを基準にして1から5当量のシアン化物イオンに相当する量で使用可能である。この量は好適には1から1.5当量である。

【0016】このシアン化物との反応は、例えば2, 3-ジヒドロ-5-クロロメチル-ベンゾフランを過剰量で用いて無溶媒で実施可能である。しかしながら、不活性な溶媒を任意に水と混合して使用するのが好適である。適切な不活性有機溶媒の例は、アルコール類、例えばメタノール、エタノール、プロパノール類およびブタノール類など、ケトン類、例えばアセトン、ブタン-2-オン、メチルイソブチルケトンおよびシクロヘキサノンなど、および硫黄含有溶媒、例えばジメチルスルホキシドおよびテトラメチレンスルホンなどである。

【0017】金属のヨウ化物、特にナトリウムまたはカリウムのヨウ化物を添加すると反応速度がかなり加速され得る。例えば、シアン化物1当量を基準にして0.001から0.1モルの量で一価ヨウ化物が添加可能である。

【0018】このシアン化物と反応させる時の温度は、例えば0から200℃の範囲であってもよい。この温度を好適には20から150℃の範囲、特に好適には40から100℃の範囲にする。特に、その使用する溶媒の1つが示す沸点より高い温度で処理を行うことが望まれる場合、この反応は任意に加圧下のオートクレーブ内で実施可能である。

【0019】このシアン化物との反応を、有利には、できるだけ無水の媒体中で実施する。

【0020】このシアン化物と反応させた後に得られる反応混合物は、例えば最初に沈澱して来た塩化物を分離し、それを溶媒(好適には反応でも用いる溶媒)で洗浄し、その濾液を一緒にし、その溶媒を除去しそしてその

(3)

4

結果として生じる残渣に分別蒸留を受けさせることなどで処理可能である。これにより、一般に、60%以上の収率(2, 3-ジヒドロベンゾフランを基準)で(2, 3-ジヒドロ-5-ベンゾフラン)ーアセトニトリルが得られる。

【0021】本質的に公知のニトリル酸化方法を用いて、(2, 3-ジヒドロ-5-ベンゾフラン)ーアセトニトリルを相当する酸、即ち(2, 3-ジヒドロ-5-ベンゾフラン)ー酢酸に変化させることができる。

10 この酸化は、酸性またはアルカリ性反応を与える物質を好適には高温で用いて実施可能であり、最も簡単な場合には水酸化ナトリウム水溶液と一緒に還流させることで実施可能である。それ以上アンモニアまたはアンモニウムイオンが生じなくなったならば酸化が完了する。その酸化混合物を例えば水で希釈した後、酸、例えば鉱酸を添加し、そして次に、析出して来た(2, 3-ジヒドロ-5-ベンゾフラン)ー酢酸を濾過することにより、(2, 3-ジヒドロ-5-ベンゾフラン)ー酢酸の単離を行うことができる。

20 【0022】このようにして(2, 3-ジヒドロ-5-ベンゾフラン)ー酢酸を一般に85%以上の収率(該ニトリルを基準)で得ることができる。

【0023】(2, 3-ジヒドロ-5-ベンゾフラン)ー酢酸は、炎症抑制薬(J. Med. Chem. 29, 2326-2329 (1986)参照)、鎮痛薬および解熱薬(ヨーロッパ特許出願公開第132 130号参照)、抗ムスカリン薬(antimuscarinic agents)(ヨーロッパ特許出願公開第388, 054号参照)および抗菌薬(米国特許第4 138 971号参照)として働く薬剤を製造するための重要な中間体である。ここに記述する新規な化合物である(2, 3-ジヒドロ-5-ベンゾフラン)ーアセトニトリルを経由して(2, 3-ジヒドロ-5-ベンゾフラン)ー酢酸を製造するルートは、(2, 3-ジヒドロ-5-ベンゾフラン)ー酢酸を製造するに明らかに最も短くて最も効率の良いルートに相当する。

【0024】公知の(2, 3-ジヒドロ-5-ベンゾフラン)ー酢酸製造方法は多段階方法(米国特許第4 138 971号参照)でありそして/または所望の生成物が得られるとしても満足されない収率のみである。このように、Willgerodt反応を経由したルート(ケトン+多硫化アンモニウム→酸アミド→酸)で得られる全体収率は40%未満のみであり、そしてこのルートは、強烈な臭気を放つ硫黄化合物を経由して進行する(J. Med. Chem. 29, 2326-2329 (1986)およびヨーロッパ特許出願公開第132 130号参照)。

【0025】

【実施例】

50 実施例1

(4)

5

500 mLのベンゼンに120.2 gの2,3-ジヒドロベンゾフランを溶解させて0℃に冷却した。外部冷却を用いて、上記溶液に塩化水素ガスを飽和させた。次に、激しく攪拌しながら、内部温度を25℃以下に保持することができるような様式でパラホルムアルデヒドを40 g導入した。それと同時に塩化水素ガスの導入を継続した。パラホルムアルデヒドの添加が終了した時点で塩化水素ガスの導入を10℃で1時間継続した後、この混合物を室温で更に1時間攪拌した。次に、生じた沈降物をデカンテーションで分離除去し、そのベンゼン溶液を炭酸水素ナトリウム固体で中和した後、ベンゼンを留出させた。

【0026】その残渣を500 mLの乾燥アセトンに溶解させた後、乾燥シアン化ナトリウムを74 gおよびヨウ化ナトリウムを5 g加えた。水分を排除しながらその混合物を攪拌しつつ16時間還流させ、冷却し、析出して来た塩化ナトリウムを濾別し、250 mLのアセトンで洗浄した後、その濾液を一緒にしてその溶媒を除去した。その残渣を真空分別蒸留で処理した。沸点が1.3 ミリバールで145-152℃の画分を集めて分析を行った。このようにして(2,3-ジヒドロ-5-ベンゾフラニル)-アセトニトリルを101 g(97.5%)得、これは、収率が理論値の61.9%であることに相当する。

【0027】 $^1\text{H}$  NMRスペクトル: 3.2 ppm (t, 2H); 3.65 ppm (s, 2H); 4.6 ppm (2H); 6.75 ppm (d, 1H); 7.0 ppm (2d, 1H) および 7.1 ppm (幅広 s, 1H)。

#### 【0028】実施例2

実施例1に従って得た(2,3-ジヒドロ-5-ベンゾフラニル)-アセトニトリル95.6 gと25重量%の水酸化ナトリウム溶液192 gを3時間還流させた。約2時間後、最初2相であった混合物が均一になった。アンモニアの発生が終了した時点で(約3時間後)、その混合物を冷却して300 mLの水で希釈した後、その生じたカルボン酸を61.5 gの硫酸(96重量%)で析出させた。冷却し、濾過し、洗浄し(100 mLの水で3回)そして乾燥させた後、96-98℃で溶融する(2,3-ジヒドロ-5-ベンゾフラニル)-酢酸101 gを98.5%の純度で得、これは、収率が理論値の93%であることに相当する。

【0029】このようにして調製した(2,3-ジヒドロ-5-ベンゾフラニル)-酢酸は下記の $^1\text{H}$  NMRスペクトルを示した: 3.1 ppm (t, 2H); 3.6 ppm (s, 2H); 4.5 ppm (t, 2H); 6.7 ppm (d, 1H); 7.0 ppm (d, 1H); 7.1 ppm (s, 1H)。

【0030】この材料はヨーロッパ特許出願公開第132130号(この出願公開中の製造11-13を参照)に従って得られた(2,3-ジヒドロ-5-ベンゾ

6

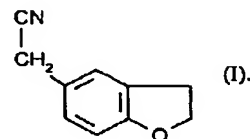
フラニル)-酢酸と同じであることを確認した。

【0031】本発明の特徴および態様は以下のとおりである。

【0032】1. 式(I):

【0033】

【化4】



【0034】で表される(2,3-ジヒドロ-5-ベンゾフラニル)-アセトニトリル。

【0035】2. (2,3-ジヒドロ-5-ベンゾフラニル)-アセトニトリルの製造方法であって、2,3-ジヒドロベンゾフランをクロロメチル化しそしてその結果として生じる2,3-ジヒドロ-5-クロロメチルベンゾフランをシアン化物と反応させることで

(2,3-ジヒドロ-5-ベンゾフラニル)-アセトニトリルを得ることを含む方法。

【0036】3. 該クロロメチル化をホルムアルデヒドまたは反応条件下でホルムアルデヒドを放出するホルムアルデヒド誘導体と塩化水素と縮合剤を用いて実施する第2項記載の方法。

【0037】4. 該クロロメチル化を $\alpha, \alpha'$ -ジクロロジメチルエーテルまたは式 $\text{C}_1-\text{CH}_2-\text{O}-\text{R}$

【式中、 $\text{R}=\text{C}_1-\text{C}_{10}$ -アルキル】で表されるクロロメチルアルキルエーテルを用いて実施する第2項記載の方法。

【0038】5. ルイス酸または有機もしくは無機プロトン酸を縮合剤として用いる第2項記載の方法。

【0039】6. 2,3-ジヒドロベンゾフラン1モル当たり1から10モルのホルムアルデヒドまたはこの量のホルムアルデヒドを生じるホルムアルデヒド誘導体、1から10モルの塩化水素および0.02から1モルの縮合剤を用いる第2項記載の方法。

【0040】7. 該クロロメチル化を-10から+150℃の範囲で実施する第2項記載の方法。

【0041】8. 使用するシアン化物がアルカリ金属またはアルカリ土類金属のシアン化物、元素周期律表の第一もしくは第二亜族金属のシアン化物、またはシアン化アンモニウムもしくはホスホニウムである第2項記載の方法。

【0042】9. 金属のヨウ化物を該シアン化物と一緒に反応に添加する第2項記載の方法。

【0043】10. 該シアン化物との反応を0から200℃で実施する第2項記載の方法。

【0044】11. (2,3-ジヒドロ-5-ベンゾフラニル)-酢酸を酸化で製造するための(2,3-ジヒドロ-5-ベンゾフラニル)-アセトニトリルの使

(5)

7

8

用。